

57. Romaldini H., Rodriguez-Roisin R., Wagner P., West J.B. Enhancement of hypoxic pulmonary vasoconstriction by almitrine in the dog. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 128: 288–293.
58. Saadian A.Y., Philip-Joel F.F., Barret A. et al. Effect of almitrine bismesylate on pulmonary vasoreactivity to hypoxia in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 862–868.
59. Stavchansky S., Dolusio J.T., Macleod C.M. et al. Single oral dose proportionality pharmacokinetics of almitrine bismesylate in humans. *Biopharm. Drug. Dispos.* 1989; 10: 229–237.
60. Tenaillon A., Dolusio J.T., Macleod C.M. et al. One year administration of almitrine bismesylate (Vectarion) to chronic obstructive pulmonary disease patients: pharmacokinetic analysis. *Ibid.* 247–255.
61. Stradling J.R., Nicholl C.G., Cover D. et al. Pattern of breathing and gas exchange following oral almitrine bismesylate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Respir. Dis.* 1983; suppl.126: 255–264.
62. Suggett A.J., Jarratt J.A., Proctor A., Howard P. Almitrine and peripheral neuropathy. *Lancet* 1985; 2: 830–831.
63. Tenaillon A., Labrousse S., Longchal J. et al. Effets de l'almitrine chez les insuffisants respiratoires chroniques en poussées asphyxiques traitées par la ventilation artificielle. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1980; 16: 203P–208P.
64. Tenaillon A., Salmons J.P., Coulaud J.M. et al. Les effets de l'almitrine par voie orale dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives traitées par la ventilation artificielle. *Lyon Med.* 1981; 245(8): 487–490.
65. Voisin C., Wallaert B., Aerts C., Grosbois J.M. Action of almitrine bismesylate on the oxidant activities of alveolar macrophages. *Rev. Med. Interne* 1985; 6: 45–52.
66. Voisin C., Howard P., Ansquer J.C. Almitrine bismesylate: a long-term placebo-controlled double-blind study in COAD — Vectarion International Multicentre Study Group. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1987; 23 (suppl.11): 169s–182s.
67. Voisin C. The hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its management. *Wiad. Lek.* 1998; 51: 11–14.
68. Von Euler U.S., Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol. Scand.* 1946; 12: 301–320.
69. Wagner P.D., Dantzker D.R., Dueck R. et al. Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 1977; 59: 203–216.
70. Wagner P.D., Rodriguez-Roisin R. Clinical advances in pulmonary gas exchange. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 883–888.
71. Watanabe S., Kanner R.E., Cuttillo A.G. et al. Long-term effect of almitrine bismesylate in patients with hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Ibid.* 1989; 140: 1269–1273.
72. Weitzenblum E., Schrijen F., Apprill M. et al. One year treatment with almitrine improves hypoxaemia but does not increase pulmonary artery pressure in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 1215–1222.
73. Weitzenblum E., Arnaud F., Bignon J. et al. Administration séquentielle d'une posologie réduite d'almitrine à des malades BPCO. Etude multicentrique contrôlée. *Rev. Mal. Respir.* 1992; 9: 455–463.
74. Winkelmann B.R., Leinberger H., Hertrich F.F. et al. Acute and chronic effects of low dose almitrine bismesylate in the treatment of chronic bronchitis and emphysema. *Eur. J. Med.* 1992; 1: 469–481.
75. Winkelmann B.R., Kullmer T.H., Kneissl D.G. et al. Low-dose almitrine bismesylate in the treatment of hypoxemia due to chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994; 105: 1383–1391.
76. Yamaguchi K., Mori M., Kawai A. et al. Inhomogeneities of ventilation and the diffusing capacity to perfusion in various chronic lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 86–93.
77. Zielinski J., Sliwinski P., Tobiasz M., Gorecka D. Long-term oxygen therapy in Poland. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1993; 48 (5): 479–480.
78. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Ibid.* 1997; 52: 43–47.

Поступила 03.09.02

© ЦОЙ А.Н., АРХИПОВ В.В., 2002

УДК 616.24–036.12–085.23

А.Н.Цой, В.В.Архипов

## ФОРМОТЕРОЛ (ФОРАДИЛ) В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Последние годы отмечены определенной сменой вех в вопросах фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Благодаря этому постепенно уходят в прошлое привычные многим поколениям врачей бронхолитики длительного действия для приема внутрь, а их место занимают  $\beta_2$ -адреностимуляторы (Б2АС) длительного действия. Отношение к этой новой группе препаратов также стремительно меняется. Если несколько лет назад Б2АС длительного действия воспринимались с известной долей иронии как дорогостоящая альтернатива частому применению сальбутамола, то в последние годы эти лекарственные средства стали незаме-

мым компонентом фармакотерапии бронхиальной астмы и ХОБЛ, а уникальные преимущества этих препаратов позволяют по-новому взглянуть на соотношение их стоимости и эффективности.

Эксперты Глобальной инициативы по ХОБЛ [3] рекомендуют применять Б2АС длительного действия при умеренном и тяжелом течении ХОБЛ (уровень доказательности А) исходя из способности этих лекарственных средств положительно влиять на динамику симптомов заболевания и качество жизни больных.

Б2АС длительного действия первоначально приоритетно назначались больным с бронхиальной аст-



мой, однако перспективы применения этих средств для терапии ХОБЛ также представляют существенный интерес для клинициста.

Этот обзор ставит своей целью познакомить читателя с результатами крупных рандомизированных клинических исследований форадила (формотерола) у больных ХОБЛ, опубликованных за последние 2 года.

#### *Фармакодинамика формотерола у больных ХОБЛ*

Быстрое начало бронхолитического действия выгодно отличает формотерол от другого Б2АС длительного действия сальметерола [4]. Первоначально этот эффект был выявлен у больных бронхиальной астмой, а фармакодинамика формотерола при ХОБЛ была изучена значительно позже. Результаты одного из недавних рандомизированных клинических исследований фармакодинамики форадила у 24 пациентов ХОБЛ (средний возраст  $61,6 \pm 7,8$  года; продолжительность курения  $48 \pm 17,4$  года; исходная величина  $ОФВ_1$   $45,8 \pm 9,6$  % от должной величины, обратимость бронхообструкции  $0,18 \pm 0,07$  л) были опубликованы в 2001 г. [1].

Доза форадила в этом исследовании составляла 24 мкг, препаратом сравнения был сальбутамол в дозе 400 мкг, который назначали в виде сухого порошка через дискхалер. Ингаляции проводились однократно, а период наблюдения за больными составил 3 ч. Больные, получавшие форадил и сальбутамол, не отличались по степени увеличения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) в течение 3 ч наблюдения. Оба препарата продемонстрировали одинаковую степень бронходилатации спустя 5 мин после ингаляции. Максимальная выраженность бронхорасширяющего действия для обоих средств была отмечена через 30 мин после их назначения.

Таким образом, данное исследование продемонстрировало одинаковые скорость и выраженность эффектов форадила и сальбутамола у больных ХОБЛ.

В другом клиническом исследовании [5], проведенном в Финляндии, у 16 пациентов со стабильным течением ХОБЛ изучали фармакодинамику формотерола в дозе 12 и 24 мкг в сравнении с сальбутамолом в дозе 400 и 800 мкг в виде дозированного аэрозоля.

Исследование имело перекрестный дизайн. Центральным вопросом данного исследования являлась возможность применения формотерола в качестве средства "скорой помощи", оценка эффективности проводилась по данным спирометрии в течение 1 ч после ингаляции (12 точек измерения в течение 1 ч).

В исследовании использовались 2 независимых критерия эффективности: 1 — увеличение  $ОФВ_1$  на

15% от исходного и 2 — увеличение  $ОФВ_1$  более 200 мкг от исходного уровня. Оказалось, что по времени, которое требовалось для увеличения  $ОФВ_1$  на 15%, обе дозировки формотерола (15,2 мин, 95% CI 9,5–21,0 и 15,1 мин, 95% CI 8,9–21,2 мин для 12 и 24 мкг соответственно) практически не отличались от сальбутамола (13,6 мин, 95% CI 7,1–20,1 и 14,5 мин, 95% CI 7,1–21,9 мин для 400 и 800 мкг соответственно). В целом значимые различия между исследуемыми препаратами отсутствовали ( $p=0,982$ ). Скорость начала бронхолитического действия при использовании в качестве критерия прироста  $ОФВ_1$  на 200 мл также не отличалась.

#### *Форадил в сравнении с теофиллином*

В 2001 г. были опубликованы результаты крупного многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования FICOPD-II [7], в котором сравнивались эффективность, переносимость и безопасность форадила аэролайзер в исследуемых дозах 12 или 24 мкг) и теофиллина<sup>1</sup> для приема внутрь (в индивидуальной дозировке) у больных ХОБЛ. В исследовании приняли участие 854 больных (из 80 исследовательских центров), а продолжительность исследования составила 12 мес. На момент включения в исследование средняя величина  $ОФВ_1$  у больных составляла 46–49% от должных значений.

По сравнению с плацебо применение форадила (в обеих дозах) и теофиллина привело к статистически значимому увеличению параметра площадь под кривой  $ОФВ_1$  ( $AUC$ ), который строился по результатам измерений в течение 12 ч после приема очередной утренней дозы форадила. Достоверные различия в величине  $AUC_{0-12h}$  у форадила (в обеих дозах) vs плацебо и теофиллина vs плацебо сохранялись примерно на одинаковом уровне как через 3 мес от начала лечения ( $p<0,001$  для всех сравнений), так и через 12 мес ( $p<0,001$  для всех сравнений).

Был проведен дополнительный анализ различий в подгруппах больных ХОБЛ, которые демонстрировали наличие обратимой и необратимой бронхообструкции<sup>2</sup>. При анализе показателей в этих группах оказалось, что различия между величиной  $AUC_{0-12h}$  у больных, принимавших форадил, по сравнению с больными, принимавшими плацебо, были более существенными у больных с обратимой бронхообструкцией (0,271 л;  $p<0,001$ ), но сохранялись и у больных с необратимой бронхообструкцией (0,166 л;  $p<0,001$ ). Теофиллин, напротив, оказался эффективнее плацебо только у больных с обратимой бронхообструкцией, а различия в величине  $AUC_{0-12h}$  между теофиллином и форадилом (24 мкг) у больных с отсутствием обратимости достигали 0,125 л ( $p=0,06$ ).

<sup>1</sup> Больные получали теофиллин в виде таблеток с медленным высвобождением (Theo-Dur таблетки по 200 и 300 мг).

<sup>2</sup> Бронхообструкция считалась обратимой в том случае, когда после назначения сальбутамола величина  $ОФВ_1$  увеличивалась >15% по сравнению с исходной величиной. Частота выявления у больных ХОБЛ обратимой бронхообструкции составляла 56% (формотерол 12 мкг), 45% (формотерол 24 мкг), 53% (плацебо) и 50% (теофиллин).



Влияние форадила на величину  $AUC_{0-12h}$  носило дозозависимый характер, но достоверные отличия форадила в дозе 12 мкг по сравнению с дозой 24 мкг наблюдались только у больных с обратимой бронхообструкцией ( $-0,105$  л;  $p < 0,03$ ).

В целом терапия форадилом 12 мкг оказалась более эффективной, чем прием теофиллина ( $p < 0,026$ ). Применение формотерола позволяло сократить у больных число "плохих" дней, в которые величина пиковой скорости выдоха (ПСВ) снижалась  $>20\%$  от исходной или отмечалось ухудшение симптомов ХОБЛ ( $p \leq 0,035$  vs теофиллин и плацебо).

По сравнению с плацебо прием форадила позволял значимо сократить прием сальбутамола "по требованию" ( $p < 0,003$ ), в то время как теофиллин не давал такого эффекта.

В ходе исследования у больных, принимавших форадил, отмечалось положительное влияние на качество жизни, оцениваемое по вопроснику Госпиталя Святого Георгия ( $p = 0,009$ ).

Частота регистрации нежелательных явлений в группах, получавших форадил и теофиллин, значимо не отличались.

#### Форадил и ипратропиум бромид

В целом ряде клинических исследований было показано, что эффект ипратропиума бромида практически не отличается от действия Б2АС (уровень доказательности А), однако развивается несколько позднее и продолжается значительно дольше, чем при использовании Б2АС короткого действия (уровень доказательности А). У пациентов со стабильным течением ХОБЛ комбинированное применение ипратропиума бромида и Б2АС эффективнее, чем их использование по отдельности (уровень доказательности А), в то же время при обострениях ХОБЛ это положение не доказано (уровень доказательности С [3]).

Результаты одного из первых рандомизированных исследований, в которых сравнивали эффективность формотерола и ипратропиума, были опубликованы R.Dahl и соавт. [2] в 2001 г. В этом исследовании (FICOPD-I) приняли участие 3 российских центра — ЦКБ, НИИ пульмонологии и ММА им. И.М.Сеченова. В это исследование было включено 780 больных ХОБЛ, рандомизированных в 4 группы: 1 — форадил в дозе 12 мкг 2 раза в сутки; 2 — форадил в дозе 24 мкг 2 раза в сутки; 3 — ипратропиум бромид по 40 мкг 4 раза в сутки; 4 — плацебо.

Эффективность терапии оценивалась по величине  $AUC$  под кривой  $ОФВ_1$  в течение 12 ч после очередной ингаляции исследуемых препаратов ( $AUC_{10-12h}$ ). По этому показателю все исследуемые препараты оказались достоверно более эффективными по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ), причем форадил в этих дозах превосходил по своей эффективности ипратропиум ( $p < 0,025$ ). При этом выраженность действия форадила не зависела от обратимости бронхообструкции.

Назначение форадила также уменьшало выраженность симптомов ХОБЛ ( $p = 0,007$ ). Все изучаемые

Таблица

Средняя частота нежелательных эффектов форадила при его назначении в дозе 12 или 24 мг в ходе нескольких исследований

Нежелательные эффекты	Форадил (n=405)	Плацебо (n=420)
Инфекция нижних дыхательных путей	30 (7,4%)	24 (5,7%)
Фарингит	14 (3,5%)	10 (2,4%)
Боли в грудной клетке	13 (3,2%)	9 (2,1%)
Синусит	11 (2,7%)	7 (1,7%)
Лихорадка	9 (2,2%)	6 (1,4%)
Судороги ног	7 (1,7%)	2 (0,5%)
Мышечные судороги	7 (1,7%)	0
Беспокойство	6 (1,5%)	5 (1,2%)
Увеличение отделения мокроты	6 (1,5%)	5 (1,2%)
Сухость во рту	5 (1,2%)	4 (1,0%)

режимы лечения не отличались по показателям своей безопасности.

Комбинированное применение Б2АС длительного действия и ипратропиума бромида у больных ХОБЛ представляет собой новую и интересную тему. В этом плане можно обратиться к данным многоцентрового (24 центра в 9 странах) рандомизированного исследования [6] с перекрестным дизайном, опубликованного в 2001 г.

В исследовании приняли участие 172 пациента с величиной  $ОФВ_1 < 65\%$  от должного и отсутствием достоверной обратимости при пробе с сальбутамолом. Другим важным критерием включения больных в исследования было сохранение симптомов заболевания, несмотря на терапию ипратропиумом.

Все больные в случайном порядке последовательно получали лечение: форадил по 12 мкг 2 раза в день + ипратропиум по 40 мкг 4 раза в день в течение 3 нед; сальбутамолом по 200 мкг 4 раза в день + ипратропиум по 40 мкг 4 раза в день в течение 3 нед.

В качестве точек оценки эффективности использовали утренний показатель ПСВ за последнюю неделю лечения и  $AUC_{0-6h}$  под кривой  $ОФВ_1$  за 6 ч после приема исследуемых препаратов.

В результате исследования оказалось, что комбинация формотерола с ипратропиумом значительно эффективнее комбинации сальбутамола с ипратропиумом как по величине утренней ПСВ ( $p = 0,0003$ ), так и по показателю  $AUC_{0-6h}$  ( $p < 0,0001$ ). Различия в величине  $ОФВ_1$  через 5 мин после ингаляции исследуемых препаратов составляли 0,097 л, а через 5 ч — 0,161 л ( $p < 0,0001$  в обоих случаях).

Комбинация формотерола с ипратропиумом по сравнению с сальбутамолом положительно влияла на выраженность симптомов ХОБЛ ( $p = 0,0042$ ).



### Безопасность форадила у больных ХОБЛ

В таблице перечислены наиболее частые состояния и жалобы, зарегистрированные у больных, принимавших форадил, в ходе клинических испытаний. Как видно из таблицы, по частоте нежелательных явлений форадил практически не отличается от плацебо.

### Заключение

Форадил является сравнительно новым, но многообещающим средством для терапии ХОБЛ. По своему влиянию на интегральные показатели спирометрии и симптомы ХОБЛ форадил значительно превосходит теofilлин и ипратропиум. В то же время комбинация форадила и ипратропиума более эффективна, чем рутинно назначаемая комбинация сальбутамола и ипратропиума. Форадил при назначении 2 раза в день хорошо переносится больными и может широко применяться для терапии больных ХОБЛ.

Бронхолитическое действие форадила не зависит от обратимости бронхообструкции, а по времени начала действия этот препарат не отличается от сальбутамола. По-видимому, бронхолитическое действие формотерола у больных ХОБЛ имеет дозозависимый характер (по крайней мере, при частично обратимом характере бронхообструкции). Это создает предпосылки для использования формотерола в качестве

средства "скорой помощи". Однако для обоснования использования формотерола в этом качестве требуется проведение дополнительных рандомизированных клинических исследований.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Benhamou D., Cuvelier V., Muir J.F. et al. Rapid onset of bronchodilation in COPD: a placebo-controlled study comparing formoterol (Foradil® Aerolizer™) with salbutamol (Ventodisk). *Respir. Med.* 2001; 95 (10). Web site: [www.mdconsult.com](http://www.mdconsult.com).
2. Dahl R., Greefhorst A.P.M., Nowak D. et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 778–784.
3. Global initiative for chronic obstructive lung disease. National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication Number 2701. March 2001.
4. Lotvall J. Pharmacological similarities and differences between beta2-agonists. *Respir. Med.* 2001; 95 (suppl.B). Web site: [www.mdconsult.com](http://www.mdconsult.com)
5. Mario Cazzola M., Centanni S., Regorda C. et al. Onset of action of single doses of formoterol administered via turbuhaler in patients with stable COPD. *Pulmon. Pharmacol. Ther.* 2001; 14 (1). Web site: [www.mdconsult.com](http://www.mdconsult.com).
6. Mosby's Drug Consult. Mosby's GenRx®, 2002, 12th ed. Версия для Internet. Web site: [www.mdconsult.com](http://www.mdconsult.com).
7. Rossi A., Kristufek P., Levine B.E. et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002; 212 (4). Web site: [www.mdconsult.com](http://www.mdconsult.com).

Поступила 10.09.02

## Лекции

© ДВОРЕЦКИЙ Л.И., 2002

УДК 616.24–002.5–07

Л.И.Дворецкий

### ТУБЕРКУЛЕЗ ИЛИ ДРУГОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ? (гипотезы о болезни и смерти Ф.Шопена)

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Зловещая поступь туберкулеза еще задолго до установления природы данного заболевания вовлекла в свою орбиту огромное количество людей, а заболевание становилось роковым для многих творцов духовной культуры человечества.

По понятным причинам диагноза многих заболеваний, в том числе и легочного туберкулеза, в то время не во всех случаях оказывались достоверны-

ми. Отсутствие рентгенологического исследования грудной клетки до эпохального открытия Рентгена, невозможность микробиологической верификации заболевания до обнаружения Робертом Кохом туберкулезных микобактерий в мокроте больных были причиной того, что многие синдромно-сходные заболевания принимались за легочную чахотку. Особенно это могло касаться заболеваний, неизвестных или